

Aus der Universitäts-Frauenklinik der Philipps-
Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. R. Buchholz

**Die Therapieerfolge mit der Marburger Methode
und der Düsseldorfer Methode
bei der Bestrahlung der Kollum-Karzinome
Eine Zwischenbilanz**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
an dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Ursula Haun-Jünger aus Kassel
Marburg 1974

Aus der Universitäts-Frauenklinik der Philipps-
Universität Marburg

Direktor: Prof. Dr. med. R. Buchholz

DIE THERAPIEERFOLGE MIT DER
MARBURGER METHODE UND DER DÜSSELDORFER METHODE
BEI DER BESTRAHLUNG DER KOLLUM-KARZINOME
EINE ZWISCHENBILANZ

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
an dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Ursula Haun-Jünger aus Kassel

Marburg 1974

INHALTSVERZEICHNIS

=====

EINLEITUNG und FRAGESTELLUNG

MATERIAL und METHODE

- a) Auswahl der Patienten
- b) Auswertung der Krankenblätter
- c) Methode der Prognosestellung

ERGEBNISSE

- a) Informationen aus der Krankengeschichte
- b) Ergebnisse mit der Methode der Prognosestellung

DISKUSSION

ZUSAMMENFASSUNG

LITERATURVERZEICHNIS

ANHANG



E I N L E I T U N G

Das Karzinom ist eine obligat "spontan unheilbare" Erkrankung. Deshalb kann man beweiskräftige Aussagen über den Therapieerfolg nicht in Vergleich mit einem unbehandelten Kollektiv entwickeln. Dagegen sollte es das Ziel sein, zum frühest möglichen Zeitpunkt die verschiedenen Therapiemethoden miteinander zu vergleichen, um so schnell die beste Therapie anwenden und die Überlebenszeit der Patienten verbessern zu können, oder, wenn das nicht möglich sein sollte, die Überlebenszeit so komplikationslos wie möglich zu machen.

Hierbei können verschiedene Wege beschrrieben werden. Nach genügend langer Beobachtungszeit erlaubt die Erstellung einer "Absterbekurve" die mittlere Überlebenszeit eines Kollektivs zu bestimmen oder sie in einen gebräuchlicheren Begriff wie "Fünf-Jahresheilung" zu transformieren. Ist die Beobachtungszeit kürzer, kann man die Wahrscheinlichkeit bestimmen, mit der ein Patient in einem bestimmten Zeitraum versterben wird und hieraus die Prognosen für die zu erwartenden Behandlungsergebnisse stellen.^{*)}

In Zusammenarbeit der Universitäts-Frauenklinik mit dem Strahlencentrum der Universität Marburg wurden die am Kollum-Karzinom erkrankten Patientinnen überwiegend nach zwei für das Genital-Karzinom entwickelten Radium-Hochvolt-Therapiemethoden behandelt:

1. nach der Marburger Methode
2. nach der Düsseldorfer Methode ⁶⁾

+) Hierüber haben z. B. gearbeitet:

- 1) Boag, J.W.: Brit. J. Radiol. 21 (1948) 128.
- 2) Kaufmann, H.: Strahlentherapie 130 (1966) 81.
- 3) Gebelein, H.; H. Heite: Klin. Wschr. 28 (1950) 41.
- 4) Popp, F.A.; K.H. Pemsel; F. Hess; J. Hofmann: Strahlentherapie Sonderdruck 141/5 (1971) 559.
- 5) Popp, F. A.: Strahlentherapie Sonderdruck 143/1 (1972) 63.

Bislang hatte man angenommen, dass beide Methoden den gleichen Therapieerfolg beim Kollum-Karzinom erzielen würden. Im Sommer 1971 prognostizierte POPP für die Marburger Methode eine signifikant bessere mittlere Überlebenszeit als für die Düsseldorfer Methode.¹²⁾ Aufgabe dieser Arbeit soll es sein, die Voraussetzungen einer Aussage über einen Therapieerfolg beim Kollum-Karzinom zu diskutieren und, soweit als schon möglich, die Heilungsergebnisse der beiden Kollektive miteinander zu vergleichen. Anschließend sollen für die gleichen Kollektive die Überlebenszeiten nach der Methode von POPP¹³⁾ prognostiziert und die Ergebnisse miteinander verglichen werden.

DIE M E T H O D E N

Die DÜSSELDORFER METHODE⁶⁾ wurde 1960 von DIBBELT, RAHM und RENNER entwickelt. Ziel dieser Methode ist, an der Beckenwand ein Dosismaximum unter Schonung der Hohlorgane einzustrahlen. Durch Kombination zweier Konvergenz-Grossfelder in zwei Ebenen, wobei ein besonderes Blendensystem verwendet wird, entsteht ein U-förmiges Bestrahlungsfeld. Neben der günstigen Dosiskonzentration an der Beckenwand soll das Herdgebiet in seiner Ausdehnung die lymphatischen Ausbreitungswege des Kollum-Karzinoms bis zu den iliakalen Lymphknoten erfassen. Der ausgeblendete Uterus bewirkt einen Dosisabfall zur Beckenmitte hin (ungefähr 60 % der Dosis an der Beckenwand), dass genügend Spielraum für die individualisierte Radiumbestrahlung des Primärtumors bleibt.

Die MARBURGER METHODE⁶⁾ wurde von DU MESNIL DE ROCHE-MONT erarbeitet. Die kombinierte Kontakt- und Kreuz-

feuerbestrahlung hat die Aufgabe, das gesamte kleine Becken homogen zu durchstrahlen und dabei jede mögliche Tumorausbreitung mit ausreichender Dosis, nämlich mindestens 3000 R, zu erfassen, was bei der Bildung von Dosisschwerpunkten nicht immer gewährleistet ist. ⁴⁾ Sie benutzt zur Perkutanstrahlung ein Rücken-, ein Bauch- und ein Dammfeld. Über das Dammfeld wird nur die halbe Dosis appliziert. Unterschiedlich dazu werden auch zwei bis drei Bauchfelder, drei Glutealfelder, ein Dammfeld beschrieben; hierbei sollen durch sechs bis sieben Strahlenkegel Einzeloberflächendosen von 200 R eingestrahlt werden. Durch diese Anordnung soll erreicht werden, dass es nicht zu unterbestrahlten Stellen einerseits und Dosismaxima andererseits kommen kann. Die Radiumdosis richtet sich hier nach einer fest vorgegebenen Strahlendosis, so dass sich am Uterus die Gesamtherddosis des kleinen Beckens und die Radiumdosis summieren, der übrige Bauchraum aber walzenförmig mit Isodosen ausgestrahlt wird.

⁴⁾ S.R.Schneider: Leitfaden der Strahlentherapie, Tropenschriften (1969)

MATERIAL UND METHODE

Von Januar 1966 bis August 1971 wurden 148 Patientinnen wegen Kollum-Karzinom von der Universitäts-Frauenklinik und dem Strahlencentrum der Universität behandelt. Ihre Krankengeschichten wurden, soweit möglich, bis Februar 1972 verfolgt und nach folgenden Kritiken untersucht:

1. Sind die Kollektive homogen und damit vergleichbar?
2. Ist ein unterschiedlicher Therapieerfolg bei einer der Methoden festzustellen?

(Die Methode der "verteilungsfreien Prognose" wird später erläutert.)

Alle Patientinnen wurden in der Frauenklinik den Stadien 1 - 4 nach den Richtlinien des 14. Annual Report in Stockholm zugeteilt. Routinemässig fand vor Therapiebeginn eine internistische Untersuchung statt, auch eine Cystoskopie, ein i.v.-Pyelogramm und eine Lymphographie wurden in jedem Fall angefertigt.

Unabhängig von der nachfolgenden Therapie, Primärbestrahlung oder Operation, wurde allen Patientinnen Radium appliziert. Das intrauterine Röhrenfilter wurde mit 60 -70 mg, die Portioplatte mit 20- 40 mg Radium beschickt. So wurde den zur Operation vorgesehenen Patientinnen praeoperativ 2000 mg und postoperativ 1020 mg Radium eingestrahlt. Die primärbestrahlten Patientinnen bekamen gewöhnlich in zwei weiteren Sitzungen je 2000 mg Radium zur Aufsättigung der Herddosis eingestrahlt.

75 Patientinnen wurden operiert. Sie rekrutierten sich bis auf zwei Fälle, bei denen die Erkrankung schon dem Stadium 3 entsprach, aus den Stadien 1 und 2. Die

übliche Operation war die nach WERTHEIM-MEIGS mit beidseitiger Lymphadnektomie. In wenigen Fällen, bei sehr jungen Patientinnen, wurde eine Operation nach SCHAUTA-AMREICH unter Belassung der Ovarien durchgeführt. Bei zwei schwangeren Patientinnen ging der WERTHEIM-MEIGS'schen Operation eine sectio caesarea voraus.

Alle Patientinnen - bis auf zwei - mit der Erkrankung in Stadium 3 und 4 wurden zur Primärbestrahlung überwiesen, ebenso 37 Frauen der Stadien 1 und 2 wegen Inoperabilität verschiedener Ursache.

Zuteilung zu den Bestrahlungsmethoden

Generell erfolgte die Zuweisung so: Alle Patientinnen, deren Familienname mit den Buchstaben A bis M begann, wurden nach der Düsseldorfer Methode, alle Patientinnen, deren Name mit den Buchstaben N bis Z begann, wurden nach der Marburger Methode bestrahlt. Da im Jahre 1966 der überwiegende Teil der Frauen nach dem Düsseldorfer Therapiekonzept behandelt wurden - diese Regel also in einigen Fällen durchbrochen wurde - musste die Behandlungsart bei jeder Patientin aus dem Krankenblatt neu ermittelt werden.

Demnach wurden 77 Patientinnen nach der Düsseldorfer Methode, 55 Patientinnen nach der Marburger Methode bestrahlt. 11 Frauen wurden nach verschiedenen kombinierten Methoden behandelt. Bei 5 weiteren Patientinnen konnte die Therapieart nicht mehr ermittelt werden. Die Krankengeschichten der beiden Kollektive "Marburger und Düsseldorfer Methode" erbrachten Daten über das Alter, das Stadium der Krankheit, über Vorschädigungen und das Befinden der Patientinnen während und

nach der Behandlung. Um ein möglichst vollständiges Bild über Komplikationen nach der Behandlung zu bekommen, wurden die Hausärzte und später die Patientinnen selbst um Information gebeten. Die meisten Auskünfte erhielt ich von den Einwohnermeldeämtern, die mir die Todesdaten übermittelten. Leider musste ich in diesen Fällen auf die Kenntnis der Todesursache verzichten.

Im Folgenden sollen beide Kollektive auf ihre Homogenität und damit auf ihre Vergleichbarkeit untersucht werden.

1. Aufteilung nach Karzinom-Stadien

Alle Patientinnen wurden von einem Untersucher den Stadien 1 bis 4 zugeteilt. Grundlage war der Palpationsbefund.

Tab. 1

	Stad. 1	Stad. 2	Stad. 3	Stad. 4
Düsseld.M.	16(20,8%)	42(54,3%)	18(23,2%)	1(1,2%)
Marburg.M.	17(30,9%)	28(50,9%)	7(12,7%)	1(1,8%)
(Das Stadium von 2 Patientinnen der Marb. Methode blieb unbekannt)				

2. Das Alter der Patientinnen

Die Altersverteilung bei Diagnosestellung sieht folgendermassen aus (s. Darst.1):

Bei den nach der Düsseldorfer Methode bestrahlten Frauen liegt der Gipfel der häufigsten Verteilung zwischen dem 40. und 49. Lebensjahr; bei dem nach der Marburger Methode bestrahlten Kollektiv zwischen dem 50. und 59. Lebensjahr. Das Durchschnittsalter des Kollektivs der Düsseldorfer Methode ist 46 Jahre, das

der Marburger Methode ist 50,5 Jahre alt.

3. Vorschädigungen

Das Kollum-Karzinom hat seine grösste Häufigkeit nach dem 40. Lebensjahr. In diesem Alter ist bei einer Patientengruppe mit zahlreichen Vorerkrankungen zu rechnen. Es würde ein wirklichkeitsfremdes Bild entstehen, wollte man diese, die Therapie erschwerenden Faktoren, vernachlässigen. Die untersuchten Gruppen enthalten auch Fälle mit schweren Begleiterkrankungen wie Herzinsuffizienz, Stoffwechselerkrankungen, Tuberkulose und Störungen an den ableitenden Harnwegen.

a.) Vorschädigungen, die schon bei der Diagnosestellung vorhanden waren.

Von den Frauen, die später nach der Düsseldorfer Methode bestrahlt wurden, waren 40 (= 51,9%) und von dem Vergleichskollektiv der Marburger Methode 36 Patientinnen (= 65,4%) vorgeschädigt.

Da manche Patientinnen mehrere Diagnosen aufwiesen, sollen die Vorerkrankungen noch näher aufgeschlüsselt werden. (s.Tab.2) Folgendes Vorgehen wurde bei der Gewichtung der Vorerkrankungen gewählt: als schwere Schädigungen wurden solche Krankheiten definiert, die generell lebensverkürzend wirken. So wurde zum Beispiel eine schwere Lungenembolie, wenn sie überstanden wurde, genauso gewertet wie eine Bronchitis, nämlich als leichte Vorerkrankung. Auf eventuelle Auswirkungen dieser Vorschädigungen auf den speziellen Verlauf des Genital-Karzinoms wurde hier noch keine Rücksicht genommen und wäre im Einzelfall auch nicht klar bestimmbar gewesen.

Von schweren Vorerkrankungen waren 33 Patientinnen

(42,8%) des Düsseldorfer Therapiekonzepts, 29 Patientinnen (52,7%) der Marburger Therapiemethode betroffen. (s.Tab.3)

b.) Vorschädigungen, die erst nach der Radiumapplikation oder der Operation auftraten.

Außer den schon bei der Anamnese registrierten Vorerkrankungen spielen solche Schäden eine Rolle, die in Beziehung zu den Manipulationen im kleinen Becken stehen. Derartige Schäden, besonders in den ableitenden Harnwegen, rufen schlechtere Heilungsergebnisse als bei Nichtgeschädigten hervor.^{1,2)} Deshalb lag bei der Gewichtung dieser Schäden nicht die allgemein lebensverkürzende Wirkung zugrunde, sondern der Einfluss dieser Krankheit auf den Heilungsprozess und auf die zu erwartenden Komplikationen unter der Hochvolttherapie. Die Kenntnisse über die Schäden wurden den Krankenblättern entnommen. Sie traten sämtlichst nach der Operation oder der Radiumbestrahlung auf. Es konnte allerdings nicht ermittelt werden, inwieweit die Radiumeinlage, die Operation, beides gleichzeitig oder das fortschreitende Tumorwachstum auf die Schädigungen Einfluss hatte. (s.Tab.4)

4. Histologie

4 der 132 Fälle erbrachten bei der histologischen Untersuchung ein Adeno-Karzinom, 128 ein Plattenepithel-Karzinom. Eine weitere Differenzierung der Plattenepithelkarzinome erfolgte nicht. Die von FINCK und DENK ⁺⁾ beschriebene Beobachtung, dass bei den invasiven Karzinomen die grosszelligen, nichtverhornenden Ca's eine höhere Überlebensrate als die kleinzelligen

nichtverhornenden und verhornenden Karzinome haben sollen, ist noch nicht genügend abgesichert.

5. Probleme während der Bestrahlung.

Drei Patientinnen konnten nicht radikal bestrahlt werden - also nicht mit 4500rad Herddosis - da ihr Allgemeinbefinden diese Belastung nicht zuliess. Von ihnen wurden zwei nach der Düsseldorfer Methode, eine nach der Marburger Methode anbehandelt.

Die Daten 1 - 5 wurden aus den Krankenblättern der Frauenklinik und der Strahlenklinik entnommen. Sie dienten im wesentlichen der Prüfung auf Homogenität der beiden Gruppen.

Um eine Aussage über den Therapieerfolg der beiden Methoden machen zu können, sollen in der Arbeit folgende Faktoren miteinander verglichen werden:

1. die mittlere Überlebenszeit der Patienten der verschiedenen Therapiekonzepte
2. die Rezidivhäufigkeit bei den konkurrierenden Methoden
3. Komplikationsrate bei beiden Methoden
4. Todesursachen

Aussagen hierüber konnten nur gewonnen werden, indem jeder einzelne Fall über eine möglichst lange Zeit verfolgt wurde. Viele Frauen blieben nach Beendigung der Strahlentherapie in der Nachsorge der Universitäts-Frauenklinik. Hier liessen sich leicht die Komplikationen nach der Behandlung und die Spätschäden feststellen. Recht mühsam gestaltete sich das Verfahren bei

+)FINCK, F.M., DENCK: Cervical Carcinoma: Relationship between Histology and Survival following Radiation Therapy. Obstetrics and Gynaecology (New York) 35 (1970) 339.

den Patientinnen, die in die Betreuung der freipraktizierenden Ärzte entlassen wurden. Von den Hausärzten kamen nur 26 Antworten. Vierzehn teilten mit, dass sie von dem Befinden ihrer Patientin nichts zu berichten hätten, 5 Ärzte teilten das Todesdatum mit und nur 7 Hausärzte machten Angaben über den Krankheitsverlauf. Aus diesen Daten kann nur sehr wenig gewonnen werden, was zu einem Vergleich zweier Kollektive berechtigen würde.

Die Patientinnen wurden deshalb selbst angeschrieben. Dabei musste ich allerdings in Kauf nehmen, dass eine Aussage über strahlenbedingte Komplikationen oder Rezidive nicht verwirklicht werden konnten. Schliesslich leisteten die Einwohnermeldeämter wertvolle Hilfe, indem sie mir die Todesdaten zahlreicher Patienten übermittelten. Über das Verbleiben von 12 Patientinnen erhielt ich keine Nachricht.

Alle Daten über den Gesundheitszustand der behandelten Frauen beziehen sich auf den 30.2.72. Veränderungen, die sich später ergaben, wurden nicht mehr berücksichtigt.

Die Methode der Prognosestellung (POPP)

Bei der von POPP im Marburger Strahlenzentrum entwickelten Methode der Prognosestellung handelt es sich um die praktische Auswertung von Überlebenskurven durch den Computer. Aus dem Verlauf der Überlebenskurven kann der Arzt Informationen über ein Therapiekonzept entnehmen. Bei der Anwendung zweier Therapiekonzepte kann einerseits durch den Verlauf der Überlebenskurve, andererseits durch die Information über die mittlere Überlebenszeit der Einfluss der Therapie auf den Krankheitsverlauf dargestellt und das bessere Konzept ermittelt werden.

Die statistische Auswertung der Überlebenskurven soll schon zu einem Zeitpunkt stattfinden, an dem die Patienten des untersuchten Kollektivs noch nicht alle verstorben sind. "Die Schwierigkeit besteht aber darin, dass die Überlebenskurve und damit die Verteilung der Wahrscheinlichkeit, in einem bestimmten Zeitraum zu sterben, zum Zeitpunkt der statistischen Analyse noch nicht vorliegt, da noch nicht alle Patienten der ausgewählten Stichprobe verstorben sind." ¹¹⁾ Die Intention ist jedoch, zum frühest möglichen Zeitpunkt schon eine Aussage über die Therapie machen zu können, um gezielte Verbesserungen einzubringen, noch ehe der letzte Patient des Kollektivs verstorben ist. Aus diesem Grund sind Methoden entwickelt worden, die die wahrscheinlichste Verteilung der Überlebenskurve angeben, also die Zahl der pro Zeitintervall versterbenden Patienten prognostizieren.¹¹⁾

Die Prognosestellung über die wahrscheinlichste Ver-

teilung der Überlebenskurve liegen folgende Überlegungen zugrunde:

Die wirkliche Überlebenskurve liegt zwischen zwei Grenzüberlebenskurven. Die Mindestüberlebenszeit erhält man, wenn man annimmt, dass alle noch lebenden Patienten zum Zeitpunkt der statistischen Analyse versterben. Dazu sollte der Zeitpunkt der statistischen Analyse so gelegt werden, dass die verstrichene Zeit ungefähr der mittleren Überlebenszeit einer Stichprobe entspricht. (Methode 1)

Den größtmöglichen Wert der Wahrscheinlichkeit, ein Zeitintervall zu überleben, erhält man unter der Annahme, dass zum Zeitpunkt der statistischen Analyse alle noch lebenden Patienten akut von der Krankheit geheilt wurden. (Methode 2)

Liegt nun der Zeitpunkt der statistischen Analyse vor dem Ablauf der mittleren Überlebenszeit des Kollektivs, so muss über den wirklichen Wert der mittleren Überlebenszeit eine Prognose erstellt werden. Dieser Wert muss zwischen den Grenzwerten der Wahrscheinlichkeitsverteilung (nach Methode 1 und Methode 2) liegen.

Aus der Information über die Zahl der Verstorbenen und ihren Überlebenszeiten sowie der Zahl der noch Lebenden und ihren Beobachtungszeiten kann der wirkliche Wert der Wahrscheinlichkeit, einen bestimmten Zeitpunkt zu überleben, ermittelt werden.

Die Verteilung dieser wahrscheinlichen Überlebenskurve wird dann noch mit anderen Modellverteilungen verglichen und die Streuungen statistisch abgesichert. Als Information von den Patienten benötigt man nur

1. das Geburtsdatum

2. das Datum der Diagnosestellung
3. das Todesdatum, oder, wenn die Patienten noch leben, einen bestimmten Code.

Praktisch sind wir so vorgegangen, dass wir im ersten Rechengang A die 8 Patientinnen, von denen keine Informationen vorhanden waren sowie die 4 Patientinnen, deren Todesdatum nicht zu ermitteln war, so bewertet haben, als seien sie noch gesund.

Im zweiten Gang B haben wir für diese Patientinnen den Mittelwert aus der Stichprobe für die jeweilige Bestrahlungsmethode eingesetzt. Später schlossen sich noch Grenzbetrachtungen an: wir verglichen die Ergebnisse der Bestrahlungsmethoden unter den jeweils besten (C) und schlechtesten (D) Bedingungen.

ERGEBNISSE

1. Komplikationen und Schäden nach der Bestrahlung

In Tab. 5 ist die Häufigkeit der bei beiden Strahlentherapiemethoden auftretenden Komplikationen dargestellt. Die Tabelle erfasst auch alle Patientinnen, die schon vor Behandlungsbeginn mit den spezifischen Vorerkrankungen registriert worden waren. Sie muss als unvollständig betrachtet werden; Rückschlüsse auf die Qualität der jeweiligen Therapie bedürfen einer zurückhaltenden Interpretation. Man kann nicht davon ausgehen, dass man mit dem i.v.-Pyelogramm nach Beendigung der Strahlentherapie schon alle Schäden hätte erfassen können. Vielmehr trat ein grosser Teil dieser Komplikationen erst im Laufe der Jahre ein, in denen der Gesundheitszustand der Patientinnen von den Hausärzten kontrolliert wurde. Aus dieser Zeit sind aber gerade nur unvollständige Informationen bekannt, meist nur eine Aussage über Versterben oder Überleben.

2. Rezidive und Metastasen

Bei 19 Frauen aus dem Kollektiv der Düsseldorfer Methode und bei 14 Frauen aus der Gruppe der Marburger Methode sind Rezidive oder Metastasen beobachtet worden. Bei weiteren 5 Patientinnen der "Düsseldorfer" Therapiegruppe sowie einer Patientin der nach der Marburger Methode behandelten Gruppe wuchs das Karzinom unter der Hochvolttherapie weiter. (s. Tab. 6) Tabelle 6 enthält auch zwei Patientinnen, bei denen ein Mammakarzinom festgestellt wurde, obwohl es sich si-

cherlich um einen zweiten Primärtumor handelt und der Tumor nur sehr fraglich im Sinne einer Fernmetastase gedeutet werden kann. Die Diagnose des Rezidivs wurde meist durch Palpation und den weiteren Verlauf der Erkrankung oder durch Probeexcision mit anschließender histologischer Untersuchung gesichert. Fand sich im Krankenblatt eine Notiz wie: "fragliches Rezidiv an.....", ohne dass es später gesichert wurde, wurde es nicht in die Tabelle aufgenommen.

Auch hier sei nochmals darauf hingewiesen, dass sich die wenigen genauen Informationen in dieser Tabelle bemerkbar machen. Ein weiterer Fehler tritt auf: es kann nicht der Zeitpunkt der Rezidivbildung, sondern nur das Datum der Diagnose des Rezidivs genannt werden. Da hier mancherlei Zufälle mit eingehen, können die Daten nicht ohne Einschränkungen miteinander verglichen werden.

3. Todesfälle und Überlebende

In dem Beobachtungszeitraum vom 1.1.66 bis zum 30.2.72 verstarben von den beobachteten Patientinnen 58 (44,6% der Gesamtzahl).

37 (48,1%) waren nach der Düsseldorfer,
21 (38,2%) des Kollektivs waren nach der

Marburger Methode bestrahlt worden.

Bis zum 30.2.72 überlebten 62 Patientinnen, von denen 47 gesund und beschwerdefrei waren. Von den restlichen 15 Patientinnen kann nichts si-

cheres ausgesagt werden. Von 12 Fällen ging keine Nachricht mehr ein.

Das Verhalten beider Kollektive im Beobachtungszeitraum ist in den Darstellungen 2, 3 und 4 abgebildet.

Die Absterbekurve der Düsseldorfer Methode zeigt im ersten halben Jahr, ebenso vom 6. - 12. Monat einen steileren Verlauf als die Kurve des Kollektivs der Marburger Methode.

Es sind in den ersten 1 1/2 Jahren nach Diagnosestellung mehr Patienten verstorben, die nach dem Therapiekonzept der Düsseldorfer Methode behandelt wurden.

Vom 18. bis 24. Monat nach Diagnosestellung zeigt die Absterbekurve der Marburger Methode einen steileren Verlauf als die der Düsseldorfer Methode im gleichen Zeitraum. Im nächsten halben Jahr verstarben wiederum mehr Patienten der Düsseldorfer Methode (24.-30. Monat). Nach 32 Monaten verlaufen die Kurven ungefähr gleich. Die vorliegenden Daten der Überlebenskurven wurden statistisch mit parameterfreien Tests abgesichert, um eine Aussage über einen signifikant unterschiedlichen Verlauf der Kurven machen zu können.

- a. KGS-Test, der besonders die zentrale Tendenz untersucht,
- b. U-Test, der in seine Untersuchung auch die Flanken der Verteilung mit einbezieht.

Das Ergebnis des ersten Tests zeigt keinen signifikanten Unterschied im Verlauf der Kurven.

Aus den graphischen Darstellungen 3 und 4 kann man dieses Ergebnis schon entnehmen. Hier zeigt sich kein generell unterschiedlicher Verlauf, es lässt sich aber entnehmen, dass bis zum 21. Monat nach Diagnosestellung mehr Patienten der Düsseldorfer Methode versterben. Ein besseres Ergebnis kann erst, falls sich überhaupt ein signifikanter Unterschied der Häufigkeitsverteilungen einstellen sollte, nach längerer Beobachtung des Prozesses geliefert werden.

Beim KGS-Test liegt das Ergebnis knapp unter dem angegebenen kritischen Wert. Nach längerer Betrachtung der Prozesse in den beiden Kollektiven wird wahrscheinlich eine unterschiedliche Verteilung zu konstatieren sein. Jetzt aber unterscheiden sich die Häufigkeiten des Versterbens in beiden Gruppen noch nicht voneinander.

4. Todesursachen

Von 37 nach der Düsseldorfer Methode bestrahlten und verstorbenen Patienten verstarben 17 (22,1%) der Bestrahlten an sicher nachweisbarem Karzinom (Metastasen, Rezidive, weiterwachsendes Karzinom). Die Todesursache von 19 verbleibenden Patientinnen konnte nicht ermittelt werden. Ein kleiner Teil verstarb an Komplikationen der ableitenden Harnwege, über deren Ursache keine Klarheit besteht. Ebenso wenig sicher sind andere interkurrente Krankheiten verantwortlich zu machen. Von den 21 verstorbenen Patientinnen des Kollektivs der Marburger Methode bleibt der grösste Teil der Todesursachen wiederum im Unklaren.

Nur 6 Patientinnen (10,8% der Bestrahlten)
starben sicher an den Folgen der unausgeheil-
ten Karzinomerkrankung.

Ergebnisse der Prognosen

Der Rechengang A - alle Patienten, von denen keine
Nachricht oder ein Todesdatum eingegangen war, wur-
den wie lebende Patienten bewertet - ergab keinen
signifikanten Unterschied der Überlebenszeiten.
Deshalb wurden Grenzbetrachtungen angestellt:

1. Rechengang B: Für alle Patienten ohne Informa-
tion wurde ein für das Therapiemodell spezifi-
scher Mittelwert gebildet. Der Mittelwert wurde
aus der Überlebenszeit des zuerst verstorbenen
Patienten des Kollektivs gebildet.

(Düsseldorfer Methode : 1 - 45 Mon.

Marburger " : 5 - 36 Mon.)

2. Rechengang C: Für alle "Unbekannten" wurde die
beste Überlebenszeit eingesetzt, die in dem Kol-
lektiv vorkam.

(Düsseldorfer Methode : 45 Monate

Marburger " : 36 Monate)

3. Rechengang D: Für alle "Unbekannten" wurde die
kürzeste Überlebenszeit eingesetzt, die in dem
Kollektiv vorkam

(Düsseldorfer Methode : 1 Monat

Marburger " : 5 Monate)

Die mittlere Überlebenszeit wäre zwischen den Grenz-
betrachtungen C und D zu erwarten. Das Ergebnis
stimmt gut mit B überein. (s.Tab.7a)

Unter Berücksichtigung der mittleren Streuung wer-

den für die Düsseldorfer Methode 87,3 Monate, für die Marburger Methode eine Überlebenszeit von 67,9 Monaten prognostiziert. Dieses Ergebnis ergibt bessere mittlere Überlebenszeiten für die Düsseldorfer Methode, die sich aber nicht statistisch signifikant absichern lassen. Selbst der Vergleich der Überlebenszeit der Düsseldorfer Methode unter besten Bedingungen (88,3 Monate) und der schlechtesten Bedingungen bei der Marburger Methode (64,2 Monate) befindet sich erst auf 93%-Signifikanz-Niveau zugunsten der Düsseldorfer Methode.

D I S K U S S I O N

Sind die beiden Patientenkollektive in allen Kriterien homogen und dadurch miteinander vergleichbar?

1. Bei der Altersverteilung fällt auf, dass der Häufigkeitsgipfel der nach der Düsseldorfer Methode bestrahlten Frauen bei 40 bis 49 Jahren liegt, also um ein Jahrzehnt vor dem der Patientinnen aus dem anderen Kollektiv. Die statistische Absicherung dieser Aussage ergibt keinen signifikanten Unterschied der Häufigkeitsverteilung beider Kollektive.

Ein massgebliches Kriterium für die Qualität einer Therapie ist der Verlauf der Überlebenskurve, insbesondere die mittlere Überlebenszeit nach der Behandlung. Sollten in einem Kollektiv mehr ältere Patientinnen erfasst sein, so ist zu erwarten, dass durch die schlechtere Toleranz der Behandlung gegenüber einerseits und durch die häufiger auftretenden interkurrenten Erkrankungen andererseits mehr Patientinnen dieses Kollektivs versterben werden. Inwieweit sich dieser Einfluss nun bei der Gruppe der Marburger Methode bemerkbar macht, ohne dass er sich statistisch absichern lässt, kann nicht bestimmt werden, da über die Todesursachen zu wenig bekannt ist.

In Bezug auf das Alter sind die Gruppen nicht deutlich inhomogen.

2. Für eine vollständige Therapiebeurteilung ist es unerlässlich, die Dauer der Erkrankung und ihr Stadium in Rechnung zu stellen. Beim Kollum-Karzinom werden diese Kriterien durch die internationale Stadieneinteilung normiert und so miteinander relativ vergleichbar.

Die Methode der verteilungsfreien Prognose berücksichtigt das unterschiedliche Krankheitsstadium nicht. Sie geht von der Annahme aus, dass bei der zufälligen Verteilung der Frauen zu den Behandlungsgruppen auch die Stadien ungefähr gleich auf beide Gruppen verteilt wurden. Die statistische Untersuchung der Häufigkeit der vier Stadien in beiden Behandlungsgruppen und die relative Fehlerhaftigkeit der Stadieneinteilung nach dem Palpationsbefund rechtfertigen dieses Vorgehen. Die Verteilung der Stadien auf die Kollektive ist ungefähr gleich. Dieses Ergebnis lässt sich aus der Auswertung der Krankenblätter bei den Stadien 2 und 4 sogleich ablesen.

20,8% = 16 Patienten des Kollektivs der
Düsseldorfer Methode fallen dem Stadium 1 zu,
bei der Marburger Methode sind es

30,9% = 17 Patienten.

Ebenso deutlich ist der Unterschied bei Stadium 3:

Von der Düsseldorfer Methode sind es

23,2% = 18 Patienten, bei der Marburger Methode

12,7% = 7 Patienten.

Hier ist ein Nachteil, wenn auch kein deutlicher, für die Ausgangsbedingungen der Düsseldorfer Methode zu konstatieren. Ungefähr 10% der Patien-

ten sind schwerer erkrankt als die des Vergleichskollektivs.

3. Es ist möglich, dass sich dieser Nachteil in dem Ergebnis der Aufschlüsselung der Todesursachen niederschlägt, ebenso in dem steiler verlaufenden Anfangsteil der Absterbekurve. Dennoch lassen sich bei diesem Aspekt nur Vermutungen anstellen, da überhaupt zu wenig Todesursachen bekannt sind; die Patientinnen der Düsseldorfer Methode teilweise jünger als die der Marburger Methode sind und sich die andeutungsweise vorhandenen schlechteren Ergebnisse der Düsseldorfer Methode nicht mit dem um 10% häufigeren Auftreten des Stadium 3 erklären lassen.
4. Wenn möglich, sollte der histologische Aufbau eines Karzinoms berücksichtigt werden, um eine unterschiedliche Aggressivität im Krankheitsverlauf erklären zu können. Da aber bei den 132 Patientinnen nur 4 an einem Adeno-Karzinom erkrankten (- sie wurden alle nach der Düsseldorfer Methode behandelt -), soll diese Information ebenso wie bei der Methode der Prognosestellung vernachlässigt werden.
5. Ein wesentlicher Faktor bei der Prüfung auf Homogenität stellt der Allgemeinzustand der Erkrankten dar. Bei schweren, die Karzinom-Erkrankung begleitenden Krankheiten ist eher mit einer höheren Sterbequote zu rechnen als bei solchen Patienten, die "nur" die Leiden durch das Karzinom zu tragen haben. Das wirkte sich auch dann besonders schwerwiegend aus, wenn die belastende Strahlentherapie nicht mehr toleriert werden konnte und weniger ra-

dikal appliziert werden musste oder ganz abgesetzt wurde. Man könnte die bei der Marburger Methode häufiger vorkommenden Vorschädigungen in Zusammenhang bringen mit dem höheren Alter eines Teiles dieser Frauen bei Antritt der Behandlung. Im ganzen betrachtet besteht kaum ein Unterschied bei den Vorschädigungen beider Kollektive.

Greift man die schweren Vorerkrankungen jedoch gesondert heraus, so stellt man schlechtere Bedingungen für die Voraussetzungen der Marburger Methode fest. Hier sind 52,7% (29 Patienten) betroffen, bei der Vergleichsgruppe nur 42,8% (33 Patienten). Zu diesen interkurrenten Erkrankungen kommen noch solche, die nach Manipulationen im kleinen Becken auftraten und für die Prognosestellung außerordentlich relevant sind.⁹⁾ So haben zum Beispiel Patientinnen mit einem hydronephrotischen Aufstau oder solche mit einer Blasen-Scheiden-Fistel eine ungünstigere Prognose. Neben der belastenden Hochvolttherapie muss dann noch eine spezifische Zusatztherapie stattfinden, bis zu einem erneuten operativen Eingriff während oder nach der Strahlentherapie.

Diese Störungen, die grösstenteils im Gebiet der ableitenden Harnwege auftraten, fielen oft erst nach Ablauf der gesamten Therapie, also auch nach Beendigung der Strahlentherapie auf. Das darf aber nicht dazu veranlassen, die Ursachen allein in der hohen Gefährdung durch die Strahlentherapie zu suchen oder gar rein schematisch das Vorkommen von Komplikationen der einen oder der anderen Methode der Hochvolttherapie anzulasten. Um über die Kom-

plikationsrate in Korrelation zu den konkurrierenden Methoden Aussagen machen zu können, müsste man die Kollektive unterteilen in Operierte und Primärbestrahlte. Das war hier wegen der zu geringen Fallzahl nicht möglich. Ausserdem müsste man die internistische Untersuchung vor der spezifischen Behandlung besser normieren, um Vergleichswerte zu erhalten.

Routinemässig wurde bei allen Patientinnen vor Behandlungsbeginn und nach Abschluss der Hochvolttherapie eine Cystoskopie und ein i.v.-Pyelogramm vorgenommen. So mag es erscheinen, als beständen die Störungen erst seit Abschluss der Bestrahlungen, obwohl es durchaus denkbar ist, dass sie im Rahmen der Vorbehandlungen induziert wurden. Die Blasen-Scheiden-Fistel z.B. gehört sowohl zu den Komplikationen der Operation als auch zu den Strahlenfolgen.¹⁾ Die Fistel als Folge der Radiumeinlage soll im Allgemeinen früher auftreten als die gleiche Komplikation durch Hochvolttherapie, bei der sie sich meist ein bis vier Jahre nach der Bestrahlung einstellt.¹⁾

Wie stellt sich der Erfolg einer Behandlungsmethode dar?

Das objektivste Kriterium ist zweifellos die mittlere Überlebenszeit. Andererseits muss auch im Interesse des Patienten die Qualität der Remission zur Beurteilung mit hinzugezogen werden. Unter der Voraussetzung, dass der Tod durch das Grundleiden, das Karzinom, hervorgerufen wird, heisst das : die Zeit,

die der Patient durch die vorübergehende "Heilung" vom Primärtumor bis zum Auftreten des Rezidivs oder der Fernmetastase erlebt, soll möglichst beschwerdefrei sein. Zur Beurteilung der Strahlenmethoden sollen deshalb folgende Kriterien angelegt werden:

1. Der Methode ist der Vorzug zu geben, die die längste mittlere Überlebenszeit der Patienten ermöglicht.
2. Die Remission soll möglichst dauerhaft sein.
3. Wenn nur eine Remission erreicht werden kann, sollte die Komplikationsrate gering sein; auch die schädigenden Einflüsse der Hochvolttherapie sollten in einem vertretbaren Verhältnis zur karzinomzerstörenden Wirkung liegen.

Aus den bisher bekannten Daten lässt sich für die Marburger Methode eine mittlere Überlebenszeit von 16,05 Monaten ermitteln. Für die Düsseldorfer Methode ist das Ergebnis mit 14,5 Monaten nicht signifikant schlechter. (s.Tab.7b)

Zur Frage der Dauerhaftigkeit der Remission lässt sich unter Berücksichtigung der unvollständigen Daten noch keine deutliche Überlegenheit einer Methode feststellen. Nimmt man an, dass auch bei grösserer Information die Absterbeprozesse beider Methoden gleich bleiben, dass also weiterhin mehr Patientinnen der Düsseldorfer Methode im ersten Jahr nach der Behandlung versterben werden, kann man nach längerer Beobachtungsdauer einen deutlicheren Unterschied in den mittleren Überlebenszeiten herausarbeiten.

Ein ähnliches, wenn auch weniger deutliches Bild stellt die Aufschlüsselung der Komplikationshäufigkeit dar.

Zweifelloos macht sich hier bemerkbar, dass die Patientinnen des Düsseldorfer Kollektivs im Vergleich zu der andern Festgruppe um 10% schwerer erkrankt waren. Es darf jedoch nicht unberücksichtigt bleiben, dass die nach dem Marburger Bestrahlungskonzept behandelten Patientinnen durchschnittlich älter waren als die Vergleichsgruppe. Sie begannen auch mit schwereren Vorschädigungen die Therapie. Es könnte aber sein, dass auch in diesem Punkt eine spätere Studie einen deutlicheren Unterschied erbringt.

Das Auftreten von Rezidiven zeitlich festzulegen, stellt eine grosse Schwierigkeit dar. Besonders bei den Patientinnen, die 1 bis 5 Monate nach der Hochvolttherapie verstarben ist es fraglich, ob man - wie es in den Krankenblättern gehandhabt wird - von einem Rezidiv reden kann oder ob es nicht vielmehr ein strahlenresistentes weiterwachsendes Karzinom war. Das könnte einerseits durch die wenig strahlensensible Eigenschaft des Karzinoms oder andererseits durch eine ungenügend hohe Strahlendosis bzw. die schlechtere Applikationsweise bedingt sein. (Dass hier die eventuell kanzerogene Wirkung der Strahlenbehandlung nicht eingeschätzt werden kann, sei nur am Rande vermerkt.)

Die Schwierigkeit, allein durch den Palpationsbefund nach der Behandlung entzündlich infiltrierte von tumorösem Gewebe zu unterscheiden, spiegelt sich deutlich in der Formulierung der Befunde wieder. Gesichert werden kann ein Rezidiv nur durch histologische Untersuchung. In jedem Fall ist nach

dem Versterben der Patientinnen eine Sektion zu fordern. Im Rahmen weiterer Studien ist es angezeigt, die verwendeten Begriffe besser zu normieren, um klarere und vor allen Dingen überprüfbare Aussagen über den Krankheitsverlauf machen zu können.

Leider konnten die Krankenverläufe nach der Entlassung nicht in wünschenswertem Mass reproduziert werden. Nur die Fälle, die in Kontrolle der Poliklinik der Universitäts-Frauenklinik blieben, ermöglichten ein genaues zeitliches Festlegen der Komplikationen und Rezidive.

Die Ergebnisse der Tabelle 6 rekrutieren sich hauptsächlich aus diesen Fällen.

Schliesslich hängt die Verifizierung eines Rezidivs nicht zuletzt von der Häufigkeit ab, mit der die Patientin sich nachuntersuchen lässt. Das trifft für den grössten Teil der 1970/71 behandelten Patientinnen zu, bei denen die ersten Spätfolgen der Therapie zu erwarten sind.

Das etwas häufigere Auftreten von Komplikationen nach der Bestrahlung mit der Düsseldorfer Methode und die leicht erhöhte Rezidivhäufigkeit in den ersten beiden Jahren nach der Therapie können nicht ohne die erläuterten Einschränkungen gesehen werden. Als schwerwiegendsten Einwand gegen das Ergebnis dieser Untersuchung muss gewertet werden, dass nur bei 22,1% (17 Patienten) der Düsseldorfer Methode und 10,8% (6 Patienten) der Marburger Methode eine konkrete Aussage über die Todesursache gemacht werden kann und ein so wichtiger Aspekt des Methodenvergleichs unberücksichtigt bleiben muss.

Die meisten Patienten verstarben zu Hause oder in kleineren Krankenhäusern des Kreises. Der Tod wurde meist in den Zusammenhang mit der Grundkrankheit gebracht, jedoch die unmittelbare Todesursache nicht getrennt nach fortschreitender Krankheit oder Komplikationen durch andere Einflüsse. Angesichts der schweren Vorerkrankungen bei mehr als der Hälfte der Patientinnen kann man nicht davon ausgehen, dass die Karzinomerkrankung für den Tod verantwortlich zu machen ist. Hierüber könnte nur eine Sektion Aufschluss geben.

Angesichts der zahlreichen unreproduzierbaren Angaben und lückenhaften Informationen scheint es der gangbarste Weg zu sein, der Methode POPP zu folgen und als objektives Kriterium nur die mittlere Überlebenszeit der Untersuchten unter dem Einfluss beider Methoden zu wählen. Man kann es besonders dann tun, wenn, wie hier, die Kollektive nicht signifikant von einander unterschiedlich sind.

Schlussfolgerungen der vorliegenden Arbeit für die Methode der Prognosestellung POPP.

1. Die untersuchten Patientenkollektive sind leider nur annähernd homogen. Man sollte, um die Prognose über die mittlere Überlebenszeit beider Kollektive nicht mit unterschiedlich fortgeschrittenen Krankheitsstadien zu belasten, nur jeweils korrespondierende Stadien miteinander vergleichen. Allerdings setzt das voraus, dass die Diagnosemethoden vereinheitlicht werden, d.h., die Untersucher nach einheitlichen Kriterien beurteilen, was selbst bei

den internationalen Richtlinien nicht immer gewährleistet ist. Um die Homogenität auch hinsichtlich anderer Parameter wie Alter und Vorschädigungen zu gewährleisten, bedarf es sorgfältig ausgewählter Kollektive.

2. Eine wesentliche Voraussetzung des mathematischen Modells von POPP ist, dass es sich um einen stationären Prozess handelt, d.h. die zwischen 2 Beobachtungsdaten erkrankten Patienten und die in diesem Zeitraum versterbenden sollen in einem "Gleichgewichtszustand" stehen. Die Zahl der zur Behandlung aufgenommenen und der versterbenden Patienten soll also nicht charakteristisch für den Zeitraum sein, sondern von ihm unabhängig. Die Zahl der Patienten darf in allen willkürlich gewählten Zeiträumen nur statistischen Schwankungen unterworfen sein.

Voraussetzungen hierfür sind:

- a.) Das Einzugsgebiet während der Untersuchung bleibt gleich
- b.) Die Qualität der gynäkologischen Untersuchung hat sich im Untersuchungszeitraum nicht verändert
- c.) Die Qualität der Therapie (Operation und Bestrahlung) bleibt gleich.

Die in den letzten Jahren verstärkten Bemühungen, die Patientinnen zu regelmässigen Vorsorgeuntersuchungen zu bewegen und die Kostenübernahme durch die Krankenkassen ist auf die Zahl der Patientinnen ohne Auswirkungen geblieben. Die Schwere der Erkrankungen hat sich lediglich zugunsten der Sta-

dien 1 und 2 verschoben (1970/71).

Die Stationaritätsbedingung ist hier offensichtlich nicht erfüllt. (s.Tab.8)

Der Beobachtungszeitraum ist bei dieser Krankheit zu kurz gewählt, um den Bruchteil der in einem Zeitintervall versterbenden Patienten konstant zu halten. Aus diesem Grunde musste die Prognose des Verlaufs der Überlebenskurve bzw. die Prognose der pro Zeiteinheit versterbenden Patienten nach einer abgewandelten Methode erfolgen, die auch der Arbeit über den Therapievergleich zwischen Düsseldorf und Marburger Methode zugrunde lag.¹⁰⁾

"Das Verhältnis der Summe der Überlebenszeiten der Verstorbenen zur Summe der Überlebenszeiten der Verstorbenen und den Beobachtungszeiten der Lebenden wird prognostiziert".¹¹⁾ S.562)

Als Grenzwert kann das Verhältnis 1 sein, wenn nämlich alle Patienten versterben, oder sich einem Minimalwert nähern. Der Maximalwert wird mit einer Wahrscheinlichkeit angestrebt, die der Zahl der Verstorbenen proportional ist, der Minimalwert entsprechend der Zahl der noch Lebenden.

Diese Methode ist mit anderen Wahrscheinlichkeitsmodellen kombiniert worden, zusätzlich mit anderen Modellen zur Auswahl der Versterbenden.¹¹⁾

In seiner jüngsten Arbeit¹²⁾ vergleicht POPP seine Prognosen beim Bronchial-Karzinom mit den Ergebnissen, die nach dem Versterben des letzten Patienten vorlagen. Zwei seiner Modellverteilungen, die allerdings nur dann angewendet werden können, wenn die Stationaritätsforderung erfüllt ist, ergeben sehr gute, mit

der Empirie übereinstimmende Werte. Die anderen Methoden - unter ihnen auch die Prognosen bei nicht vorhandener Stationarität - ergeben unterschiedlich realistische Werte, z.B. bei der Prognose zur Therapie des Kollum-Karzinoms nach der Düsseldorfer und der Marburger Methode zu "gute" Werte. Hiermit lassen sich aber nicht die als schlechter prognostizierten Werte bei dem Therapieergebnis der Düsseldorfer Methode als unbegründet abtun, denn in jedem Falle bleibt der in dieser Arbeit nachgewiesene signifikante Unterschied bestehen.

Z U S A M M E N F A S S U N G

In der vorgelegten Arbeit soll eine Aussage über die in Marburg angewandten Bestrahlungsmethoden beim Kollum-Karzinom -DÜSSELDORFER undMARBURGER Methode - gemacht werden.

Die Krankengeschichten von 132 Frauen, die von Januar 1966 bis August 1971 erkrankten und in der Universitäts-Frauenklinik Marburg behandelt wurden, werden bis zum Februar 1972 verfolgt. Es wird versucht, eine Aussage über Bestrahlungskomplikationen, Rezidivhäufigkeit, Überlebenszeit und Todesursachen bei den Patientinnen beider Kollektive zu machen.

Gleichzeitig werden die Überlebenszeiten aller Patienten beider Kollektive nach der " Methode der verteilungsfreien Prognose von Überlebenskurven" (POPP)¹¹⁾, einer in Marburg entwickelten Rechenmethode, prognostiziert.

Um eine rein empirisch gesicherte Aussage über den Therapieerfolg der DÜSSELDORFER und der MARBURGER METHODE zu treffen, ist der Beobachtungszeitraum noch zu kurz gewählt.

Die " Methode der verteilungsfreien Prognose von Überlebenskurven" gibt in der Tendenz bessere mittlere Überlebenszeiten für das Kollektiv der DÜSSELDORFER METHODE an. Sie lassen sich aber nicht statistisch absichern. Die klinischen Daten, die nach längerer Beobachtung des Kollektivs die Unterlegenheit der

DÜSSELDORFER METHODE wahrscheinlich werden lassen,
sind zu lückenhaft.

Beide angewandten Methoden führen zu der gleichen
Aussage: beim Vergleich der Therapieergebnisse der
DÜSSELDORFER und der MARBURGER METHODE kann die
Überlegenheit eines Therapiekonzepts über das
andere jetzt noch nicht abgesichert werden.

A N H A N G

Tab.2 Vorschädigungen, die schon bei Anamnese-
erhebung vorhanden waren, aufgegliedert in
Anzahl der schwer und der leicht Vorgeschiedig-
ten

	schwer Vorgeschied.	leicht Vorgeschied.
Düsseldorfer M.	42,8% (33 Pat.)	27,7% (21 Pat.)
Marburger M.	52,7% (29 Pat.)	36,3% (20 Pat.)

Tab. 3a Schwere Vorschädigungen, aufgeschlüsselt
nach Häufigkeit

	D. M.	M.M.
Herzinsuffizienz, Myodegene- ratio cordis	11	3
Störungen der Erregungsrück- bildung	4	1
Hypertonie	12	7
Allg. Arteriosklerose		
Coronarsklerose	1	3
Stoffwechselerkrankungen	4	6
Toxische Leberschädigung	-	2
Chron. Pyelonephritis		
Hydronephrose	17	16
Stumme Niere	2	1

Tab.3b Leichte Vorschädigungen, aufgeschlüsselt
nach Häufigkeit

	D.M.	M.M.
Adipositas	6	6
Altersemphysem		
Bronchiopneumonie	1	4
Varikosis	13	6
Cholecystitis und Gallen- steine	4	2
Strumen aller Art	2	2
Ausgeheilte TBC	-	3
Operationen im kleinen Bek- ken	2	1
Nierensteine / Cyste	6	1

Tab.4 Schäden, die nach der Operation bzw. nach der
Radiumeinlage auftraten

a.)schwere Schäden

	D.M.	M.M.
Subileus	1	1
Ureter-Eröffnung	-	2
Hydronephrose	2	-
Ureter-Scheiden-F.	2	1

b.)leichte Schäden

Uterusperforation	1	1
Lungenembolie	2	2
andere	4	4

Tab.5 Häufigkeit der Schäden nach der Bestrahlung
(Es wurden auch die Schäden solcher Patienten
mitregistriert, die schon vor der Strahlen-
therapie festgestellt worden waren.)

Art d. Komplikationen	D.M.	M.M.
Pyelonephritis, Hydroureter		
Pyelektasie	11	5
Stumme Niere	10	4
Strahlenulcera	4	2
Blasen-Scheiden-F.		
Rektum-Scheiden-F.	3	-
Rektumstenose, anschl. anus praeter	2	-
Chron. hämorrh. Strahlencystitis	3	2
Strahlenproktitis	6	7
Thrombose/Phlebitis	2	2
	(1 Embolie)	
Subileus	-	1
andere	9	8

Tab. 6 Zeitliches Auftreten der Rezidive und Metastasen

	D.M.	M.M.
Weiterwachsendes CA	6	1
nach 1 - 3 Monaten	4	2
" 4 - 6 "	3 (1)	3
" 6 - 12 "	4	3 (1)
" 1 - 2 Jahren	5	3
" 2 - 3 "	-	-
über 3 Jahre	1	-

Bei 5 Frauen der M.M. konnte das Auftreten des Rezidivs nicht mehr zeitlich eingeordnet werden. Die Zahlen in Klammern sind Mamma-Karzinome.

Tab. 7a Prognostizierte mittlere Überlebenszeiten in Monaten

	D.M.	M.M.
B (mittlere Bedingungen)	80,7	70,7
C (beste Bedingungen)	85,3	81,4
D (schlechteste Bedingungen)	75,6	64,2

Tab. 7b Wirkliche Überlebenszeit der bisher Verstorbenen

	14,5 Mon.	16,5 Mon.
--	-----------	-----------

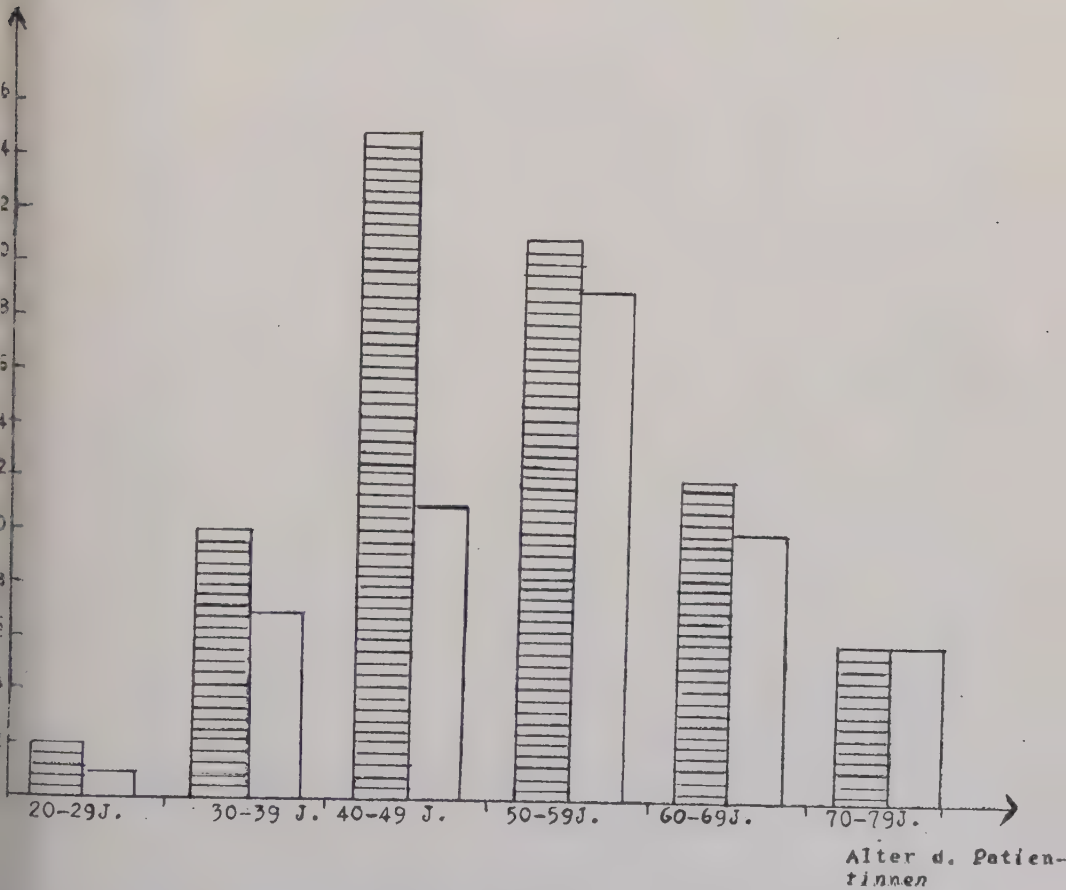
Tab. 8 Darstellungen der Stationarität

	Neudiagno- stizierte	Verstorbene	in Behand- lung
1. Halbjahr	14	1	13
2. Halbjahr	11	2	22
3. Halbjahr	19	5	36
4. Halbjahr	12	2	46
5. Halbjahr	11	5	52
6. Halbjahr	9	11	50
7. Halbjahr	13	7	56
8. Halbjahr	14	5	65
9. Halbjahr	10	6	69
10. Halbjahr	14	7	76
11. Halbjahr	5	6	75
12. Halbjahr	-	7	

Darstellung 1

Das Alter der Patientinnen

Zahl d. Verstorbenen
Patientinnen

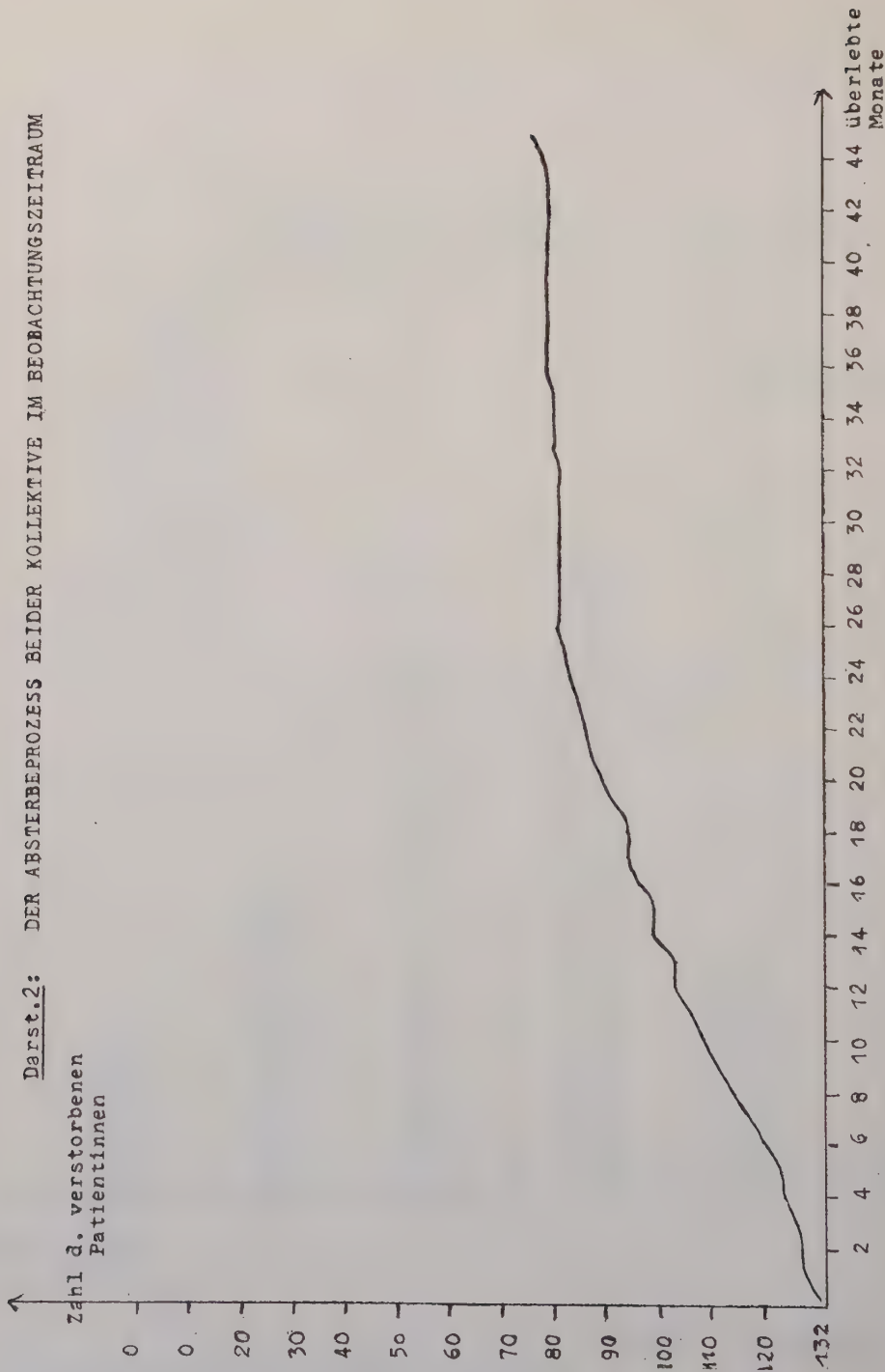


Düsseldorfer Methode

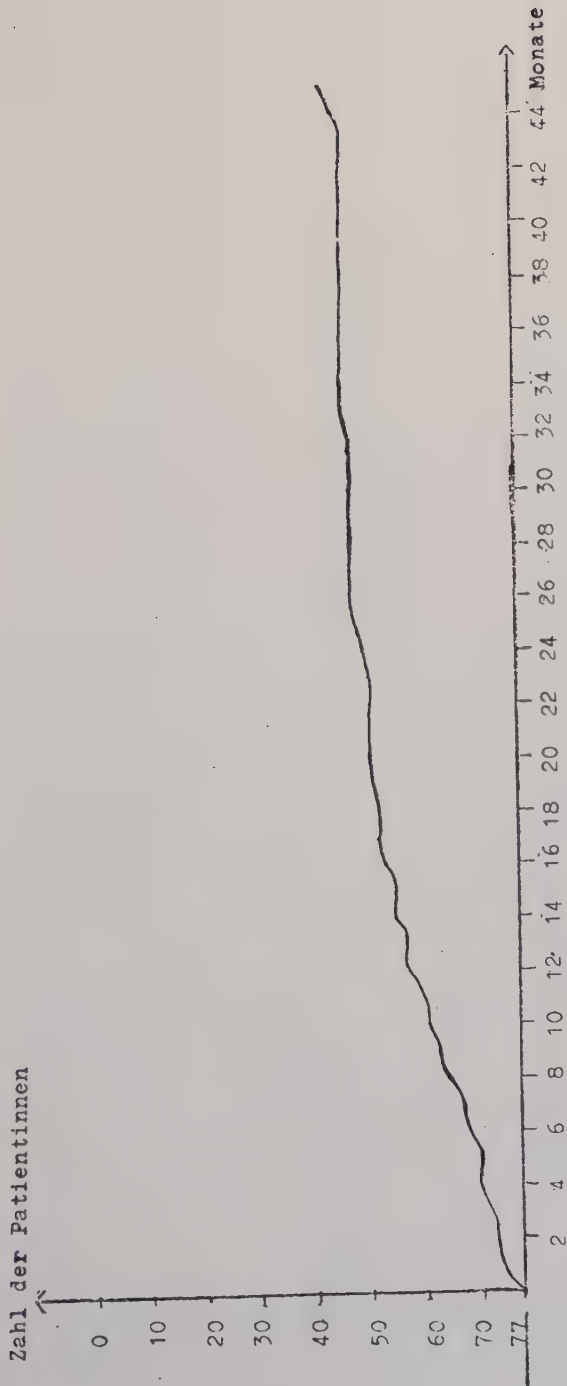
Marburger Methode

Je eine Patientin jeder Methode wurde nicht
erfaßt.

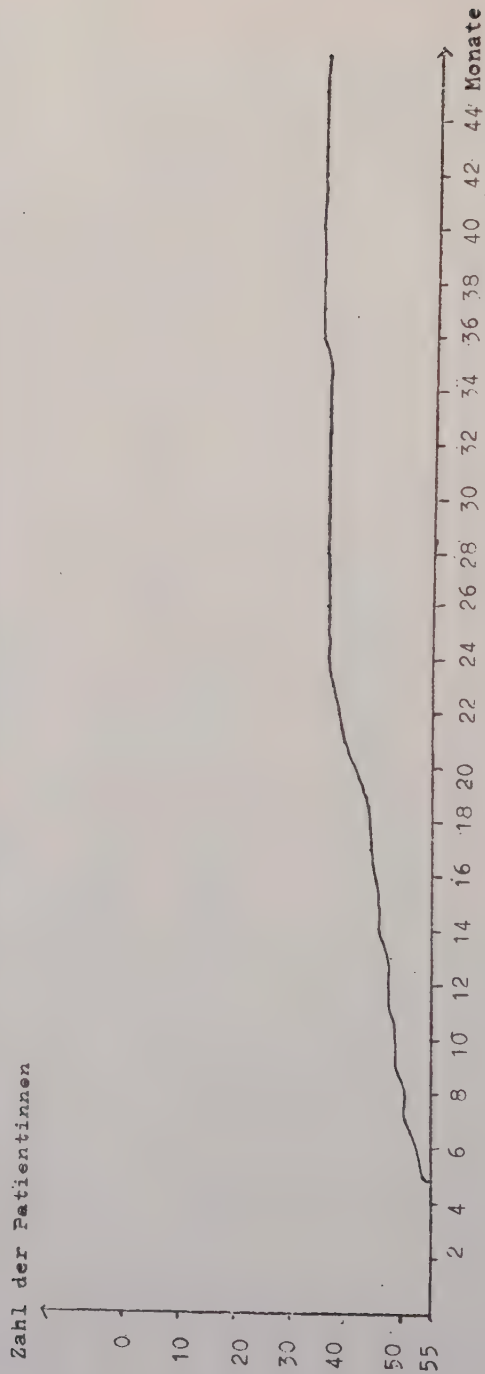
Darst. 2: DER ABSTERBEPROZESS BEIDER KOLLEKTIVE IM BEOBSACHTUNGSZEITRAUM



Darst. 3: ABSTERBEPROZESS BEIM KOLLEK IV DER DÜSSELDORFER METHODE

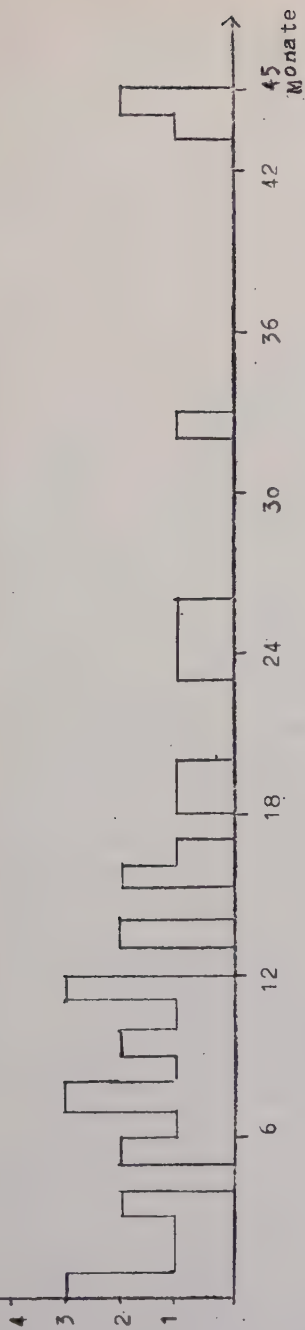


Darst. 4: ABSTERBEPROZESS BEIM KOLLEKTIV DER MARBURGER METHODE



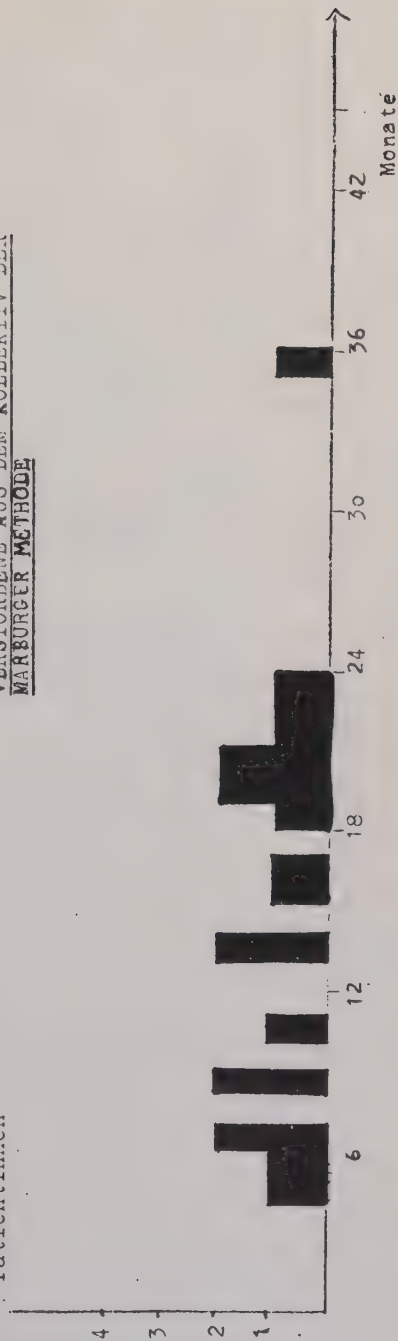
Zahl der verstorbenen
A. Patientinnen

VERSTORBENE AUS DEM KOLLEKTIV DER
DÜSSELDORFER METHODE



↑ Zahl der verstorbenen
Patientinnen

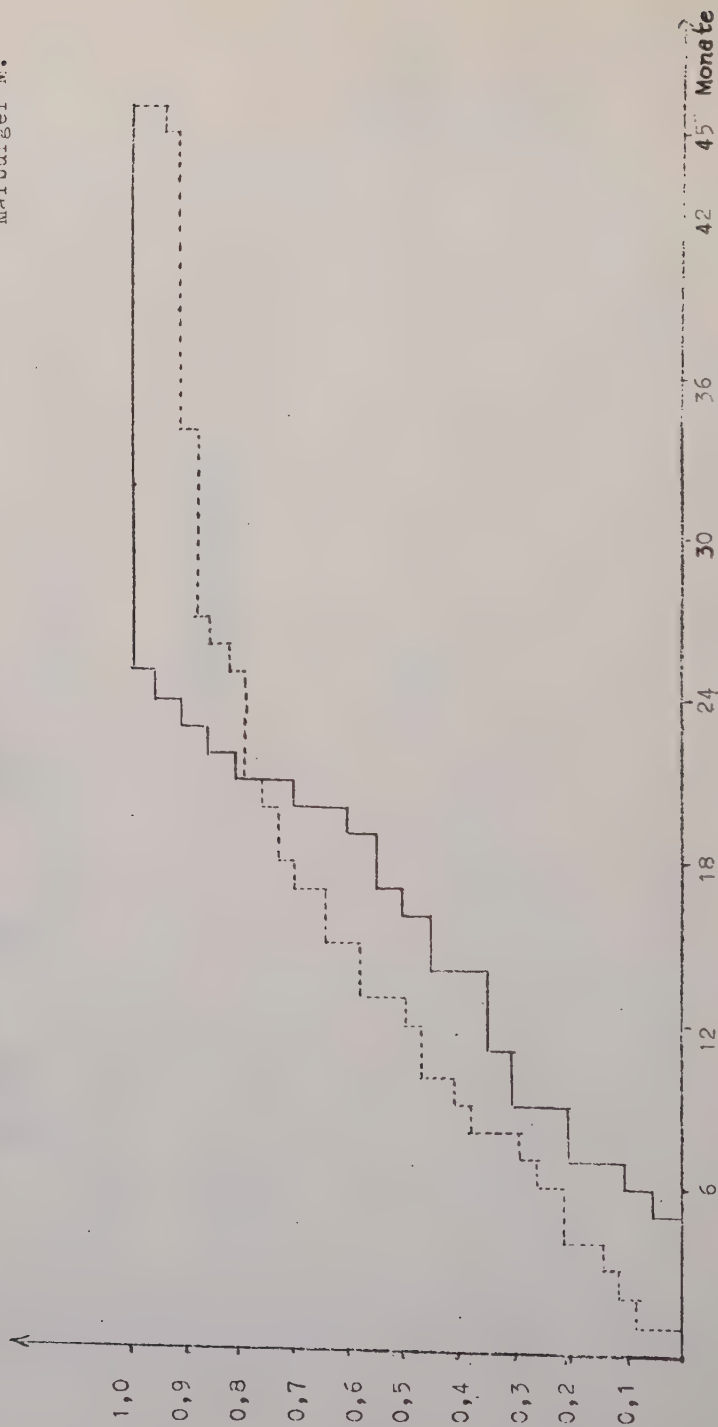
VERSTORBENE AUS DEM KOLLEKTIV DER
MARBURGER METHODE



DARSTELLUNG DES KGS-TEST

..... Düsseldorf M.

— Marburger M.



L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) ZOLLINGER, H.U.: Morphologische Effekte der Strahlenanwendung. Handbuch der Gynäkologie und Geburtshilfe Bd 3 (1972) 249. Georg-Thieme-Verlag Stuttgart
- FRIEDBERG, V.; O.KÄSER, K.G.OBER; K.THOMSEN; J.ZANDER: Behandlung der Uteruskarzinome. ebenda S.567.
- 2) CASTANO-ALMENDRAL, A.: Collumcarcinom, Diagnostische Probleme 2. Der Gynäkologe 1/4 (1969) 173.
- 3) KURRLE, G.R.: The Role of Irradiation in the Treatment of Carcinoma Cervix Uteri - A Review of 997 Cases. Aust. and New Zealand J. Obstetrics Gynaecology 10 (1970) 230.
- 4) KAETHER, M.; H.PROTZEN: Behandlungsergebnisse des Collumcarcinoms 1956-1961. Zentralblatt für Gynäkologie 19 (1971) 625.
- 5) REIFFENSTUHL, G.: Das Lymphknotenproblem bei Carcinoma colli uteri und die Lymphirradiatio pelvis. Urban-Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1967).
- 6) FRISCHBIER, H.J.: Die Strahlenbehandlung des Collumcarcinoms. Handbuch der Medizinischen Radiologie 19/3 (1971) 199. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York
- 7) DIBBELT, L.: Methoden und Ergebnisse der Behandlung des Collumcarcinoms an der akademischen Frauenklinik Düsseldorf. Frauenheilkunde und Geburtshilfe 25 (1965) 486.

- 8) DIBBELT, L.: Die Bestrahlung gynäkologischer Carcinome mit dem Konvergenzbestrahler. Strahlentherapie 95 (1954) 49.
- 9) DU MESNIL DE ROCHEMONT: Telekobalt- oder Hochvoltbestrahlung bei Uteruskrebs? Strahlentherapie 118 (1962) 170.
- 10) HESS, F.; F.A. POPP; B. NAUJOKAT: Die Marburger Methode der Strahlentherapie gynäkologischer Karzinome, 1948-1971. Vortrag zum 70. Geburtstag von Prof. du Mesnil de Rochemont 1971
- 11) POPP, F.A.; K.H. PEMSEL; F. HESS; J. HOFFMANN: Zwei Methoden der verteilungsfreien Prognose von Überlebenskurven. Strahlentherapie 141 (1971) 559.
- 12) POPP, F.A.: Die praktische Anwendung der verteilungsfreien Prognose von Überlebenskurven. Strahlentherapie 143 (1972) 63.
- 13) POPP, F.A.: Probleme der theoretischen Radiologie. Habilitationsschrift Marburg 1973
- 14) OBERHOFFER, G.: Die Versuchsplanung bei bösartigen Tumoren. Vortrag auf dem internationalen Seminar für medizinische Statistik und Dokumentation, 16.-28. Oktober 1961, Berlin.
- 15) ANONYM: Sterbetafeln für Frauen 1969. Statistische Umschau 2 (1971), angefordert vom Statistischen Bundesamt.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Ammon, Arndt, Aust, Barthelmai, Berendes, Bommer
Braasch, Buchholz, Castenholz, Dimroth, Daume,
Dittrich, Dölle, Enghardt, Eschenbach, Exner, Friederich, Ganz, Gerdes, Golenhofen, Gottesbüren,
Goßmann, Haberich, Hamelmann, Hardewig, Havemann,
Heinecker, Hort, Hensel, Hering, Hess, Heuser, Huch,
Jacob, Joseph, Kaffarnik, Karlson, Keil, Klaus,
Koecke, Knauff, Koch, Koransky, Kühnel, Kunz, Lange
Lauth, Linneweh, Maar, Mannheim, Martini, "assarrat
Nöth, Nultsch, Petry, Portig, Pots, Riecken, Remschmidt, Rodeck, Rohen, Schleyer, Schmid, Schmitz-Moormann, Siegert, Solcher, Strohmeier, Sturm, Thoenes, Uhlarik, Wendt, Wesemann, Wepler, Wiegand, Willenbockel, Walcher, Wulf.

LEBENS LAUF

Am 11. Juni 1949 wurde ich, Ursula Haun-Jünger, als erstes Kind des Studienrates Hans Jünger und seiner Ehefrau Anneliese geboren.

In Kassel besuchte ich die Volksschule von 1955 bis 1959, danach ein Mädchengymnasium bis zum Abitur im Sommer 1967.

Im Wintersemester 1967 begann ich in Marburg das Studium der Naturwissenschaften, wechselte aber zum Sommersemester 1968 zur Medizinischen Fakultät über. Während des ganzen Studiums blieb ich in Marburg und legte das Staatsexamen im Dezember 1973 ab.

1973 verheiratete ich mich mit dem Medizinstudenten Christoph Haun. Wir haben ein Kind.

Im Wintersemester 1971/72 begann ich mit den Auswertungen der Krankenblätter an der Universitäts-Frauenklinik. Im Februar 1973 schloß ich meine Doktorarbeit ab.

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem
Fachbereich Humanmedizin zur Promotionsprü-
fung eingereichte Arbeit mit dem Titel:
"Die Therapieerfolge mit der Marburger und
der Düsseldorfer Methode bei der Bestrahlung der
Kollum-Karzinome"

in der Universitäts-Frauenklinik der Philipps-
Universität Marburg unter Leitung von Herrn
Prof. Buchholz mit Unterstützung durch Herrn Dr.
Mühlberger, Herrn Dr. Popp und Herrn Dr. Him-
melmann ohne sonstige Hilfe selbst durchge-
führt und bei der Abfassung der Arbeit keine
anderen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und auslän-
dischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um
Zulassung zur Promotion eingereicht noch die
vorliegende oder eine andere Arbeit als
Dissertation vorgelegt.

Marburg, d. 1. 11.74

Konrad Haun-Jünge

